Aus dem Pharmakologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Alters für die Toxizität der Digitalisglykoside

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Rainer Liese
1981

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Alters für die Toxizität der Digitalisglykoside

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Rainer Liese
1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

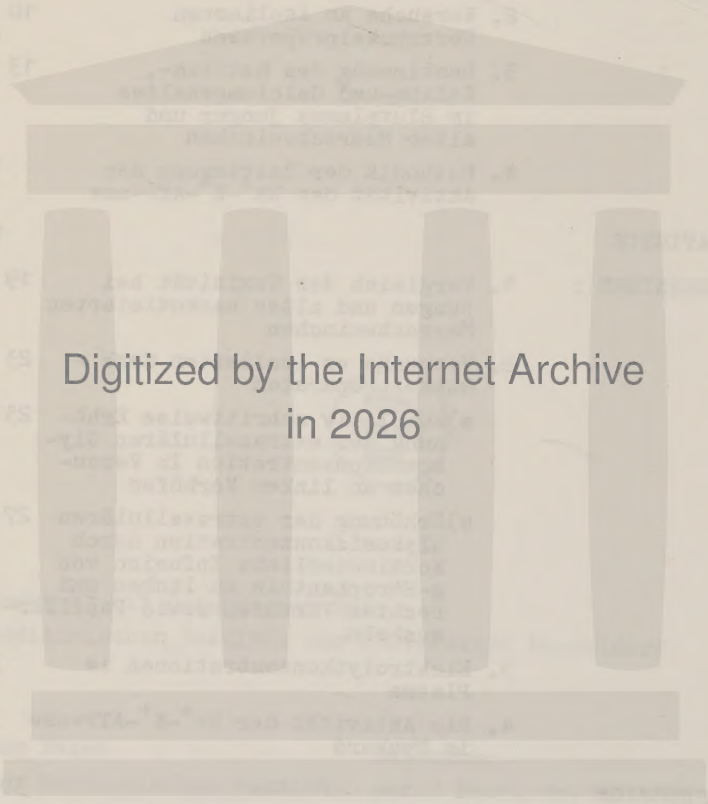
gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent:
gez.: Prof. Dr. Greeff

Korreferent:
gez.: Prof. Dr. von Harnack

I N H A L T S A N G A B E

		SEITE
EINLEITUNG		1 - 7
METHODIK :	1. Versuche am narkotisierten Meerschweinchen	8 - 9
	2. Versuche an isolierten Herzmuskelpräparaten	10 - 12
	3. Bestimmung des Natrium-, Kalium-und Calciumgehaltes im Blutplasma junger und alter Meerschweinchen	13 - 16
	4. Methodik der Bestimmung der Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase	17
STATISTIK		18
ERGEBNISSE :	1. Vergleich der Toxizität bei jungen und alten narkotisierten Meerschweinchen	19 - 22
	2. Versuche an isolierten Herz - muskelpräparaten	23 - 35
	a)kumulativ schrittweise Erhöhung der extrazellulären Glykosidkonzentration in Versuchen an linken Vorhöfen	23 - 26
	b)Erhöhung der extrazellulären Glykosidkonzentration durch kontinuierliche Infusion von g-Strophanthin an linken und rechten Vorhöfen sowie Papillarmuskeln	27 - 35
	3. Elektrolytkonzentrationen im Plasma	36
	4. Die Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase im Myokard	37
DISKUSSION		38 - 40
ZUSAMMENFASSUNG		41 - 42
LITERATURVERZEICHNIS		43 - 50



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0022

EINLEITUNG

Nach der klinischen Erfahrung benötigen Kinder höhere Dosierungen herzwirksamer Glykoside als Erwachsene . Wie von Harnack et al. (1964) ermittelten , liegt die wirksame Grenzdosis von Digoxin bei Erwachsenen um 2,49 mg/m^2 Körperoberfläche , bei Kindern im Alter von 1 - 2 Jahren beträgt sie 3,25 mg/m^2 Körperoberfläche . Nadas et al. (1953) empfehlen für Digitoxin bei Kindern unter 2 Jahren 44 - 66 µg/kg als Vollwirkdosis . Demgegenüber steht nach Storz et al. (1961) eine Vollwirkdosis von Digitoxin bei Erwachsenen von 1,54 mg bzw. 22 µg/kg bei einem mittleren Körper - gewicht von 70 kg .
Bei älteren Menschen muß bei Dosierung herzwirksamer Glykoside vor allem die Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Im folgenden sollen einige Gründe für eine altersabhängige Änderung der Glykosidempfindlichkeit diskutiert werden :

Die renale Elimination ist für die meisten herzwirksamen Glykoside mit geringer Plasmaproteinbindung der bedeut - samste Ausscheidungsweg. Er ist sowohl bei Früh - und Neugeborenen als auch bei alten Menschen eingeschränkt. Für Digoxin bewiesen Wettrel et al. (1974) einen signifi - kanten Anstieg der renalen Clearance in den ersten Lebens - monaten des Menschen. Lewis et al. (1938) zeigten, daß die Harnstoffclearance zwischen dem 40 -sten und 89 -sten Lebensjahr des Menschen etwa um die Hälfte abnimmt . Dementsprechend fanden Davies et al. (1950) , daß die Inulinclearance zwischen dem 20 -sten und 90 -sten Lebens - jahr des Menschen von 130 cm^3/min/1,73 m^2 Körperober - fläche auf 65,3 cm^3/min/1,73 m^2 Körperoberfläche abfiel.

Andererseits können Veränderungen des Metabolismus oder der Plasmaproteinbindung die Eliminationsgeschwindigkeit beeinflussen und somit die Ursache der altersabhängigen Glykosidempfindlichkeit sein.

Berman et al. (1979) untersuchten den Anteil an Digoxin und Digoxinmetaboliten im Urin , Myokardgewebe und Serum von neugeborenen und ausgewachsenen Schafen nach Verab - folgung von ^{3}H-Digoxin. Es ergab sich, daß bei neugebore - nen Schafen 80,3 % und bei ausgewachsenen Schafen 77,0 % der gemessenen Glykosidkonzentration unverändertes ^{3}H-Digoxin waren. Der Rest der gemessenen ^{3}H-Aktivität setzte sich aus Digoxigeninbisdigitoxosid, Digoxigenin - monodigitoxosid und Digoxigenin zusammen. Die Werte bei neugeborenen und ausgewachsenen Schafen waren nicht signifikant verschieden.
Außerdem zeigten Berman et al. (1979) , daß der Anteil des Serumspiegels von Digoxin, der an Plasmaeiweiße ge - bunden war, bei neugeborenen und ausgewachsenen Schafen um 17 % lag und für beide Altersstufen nicht signifi - kant verschieden war.
Plasmaeiweißbindung und Metabolismus haben nach diesen Befunden keinen Einfluß auf die altersgebundenen Unter - schiede der Glykosidempfindlichkeit.
Dungan et al.(1972) bestimmten bei Kindern im Alter zwischen 4 Tagen und 7 Jahren die Serumspiegel von ^{3}H-Digoxin und ermittelten die Halbwertzeit von ^{3}H-Digoxin im Serum. Die Halbwertzeit, welche die Ausscheidung des Glykosides charakterisiert, beträgt nach dieser Unter - suchung 32,5 Stunden. Dies ist nicht signifikant verschie - den von der Halbwertzeit von ^{3}H-Digoxin im Serum Erwach - sener, die nach Doherty et al. (1965) 38 Stunden beträgt. Das bedeutet, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit des hier verwendeten Glykosids bei Kindern und Erwachsenen nicht unterschiedlich ist.
Berman et al. (1977) untersuchten die Pharmakokinetik von Digoxin bei Schaffeten und Schafmuttertieren und dessen Einfluß auf die Kontraktilität anhand des Kontraktilitätsparameters PEP / LVET (PEP= preejection period , LVET = left ventricular ejection time) .

Unter Steady-State-Bedingungen betrugen nach ihren Untersuchungen die Quotienten aus Myokard - und Plasma - konzentrationen von Digoxin bei Schaffeten 87 , bei Mutterschafen 90. Hieraus ergibt sich, daß keine unter - schiedliche Verteilung von Digoxin zwischen Plasma und Myokard für die bei Mutterschafen im Vergleich zu Schaffeten größere Empfindlichkeit gegen Digoxin verantwortlich ist. Bei gleicher Dosierung von Digoxin beobachteten Berman et al. (1977) aber eine geringere Reduktion des Quotienten PEP / LVET bei Schaffeten als bei Mutterschafen , d.h. Digoxin ist bei Mutterschafen bei gleicher Dosierung stärker positiv inotrop wirksam als bei Schaffeten.
Andersson et al.(1975) untersuchten die Verteilung von Digoxin und die Digoxinkonzentration im Myokard bei verstorbenen Kindern (Alter: 5 Tage bis 8 Monate) und verstorbenen Erwachsenen (Alter: 49 bis 91 Jahre). Die Verstorbenen erhielten zu Lebzeiten orale Erhal - tungsdosen von Digoxin . Die Konzentration von Digoxin im Myokard bei Kindern war mit 245 $\pm$ 33 ng/g Feuchtgewicht signifikant größer als bei Erwachsenen mit 133 $\pm$ 16 ng/g Feuchtgewicht ; das Verhältnis der Digoxinkonzentration im Myokard zu der im Plasma war nicht verschieden und betrug bei Kindern 106 : 1 und bei Erwachsenen 104 : 1 . Demnach ist auch beim Menschen eine altersabhängige Verteilung von Digoxin nicht Ursache für den Einfluß des Alters auf die Empfindlichkeit gegen Digoxin .
Boor et al. (1976) stellten für Digitoxin eine alters - bedingte Veränderung der Gewebeverteilung bei Ratten fest, insofern als die Konzentration von Digitoxin bei einer Woche alten Ratten in der Leber signifikant niedriger war als bei drei Wochen alten Ratten. In dem Gehirn und dem Herzen wiesen die jüngeren Ratten eine höhere Kon - zentration von Digitoxin auf. Sämtliche Analysen wurden bei gleicher Dosierung von ^{3}H-Digitoxin bezogen auf das Körpergewicht der Ratten (0,013 mg/kg) vorgenommen.

Die Autoren schließen aus diesen Analysen, daß die Leber bei den jüngeren Ratten weniger Digitoxin aufnimmt und mit der Galle ausscheiden kann. Hierauf kann die von Scott et al.(1971) festgestellte 200 - bis 1000 - mal größere Empfindlichkeit junger (7 Tage alter) Ratten im Vergleich zu alten Ratten gegen Digitoxin beruhen .

Aus dem zuvor Gesagten geht hervor, daß auch artbedingte Unterschiede bei der Beurteilung der altersbedingten Empfindlichkeitsänderung gegenüber herzwirksamen Glykosiden von Bedeutung sind.

Wollenberger et al.(1953) haben durch Infusionen von Ouabain an jungen und alten Meerschweinchen dessen Toxizität verglichen. Außerdem verglichen sie die Wirksamkeit von Ouabain an isolierten nach Langendorff perfundierten Herzen junger und alter Meerschweinchen . Sie ermittelten bei 20 bis 25 Tage alten Meerschweinchen , denen Ouabain infundiert wurde , eine Letaldosis von 242 $\pm$ 13 µg/kg , bei 5 bis 6,5 Jahre alten Meerschweinchen eine solche von 177 $\pm$ 15 µg/kg . Die Letaldosis von Ouabain bei den isolierten Herzen nach Langendorff betrug bei 20 bis 25 Tage alten Meerschweinchen 96, $\pm$ 3,9 µg/g Ventrikelgewicht , bei 5 bis 6,5 Jahre alten Meerschweinchen 38,7 $\pm$ 1,8 µg/g Ventrikelgewicht . Damit sind alte Meerschweinchen gegenüber Ouabain signifikant empfindlicher als junge Meerschweinchen .

Boerth (1975) konnte Ähnliches in Untersuchungen mit Ouabain an Papillarmuskeln junger und erwachsener Kaninchen zeigen anhand der ED 50 (Dosis von Ouabain , bei der 50 % der Maximalwirkung erreicht ist) . Bei 7 bis 14 Tage alten Kaninchen betrug die ED 50 $3{,}1 \times 10^{-7}$ mol/l und bei erwachsenen $1{,}9 \times 10^{-7}$ mol/l .

Bei jungen und ausgewachsenen Hunden in Pentobarbitalnarkose bestimmten Halloran et al. (1970) die Arhythmiedosis von Acetylstrophanthidin .

Nach ihren Untersuchungen hatten junge Hunde im Alter von 16 bis 56 Tagen eine Arhythmiedosis von 169 ± 12 µg/kg Acetylstrophanthidin und ausgewachsene eine solche von 64 ± 7 µg/kg. Die signifikant geringere Empfindlichkeit junger Hunde gegen Acetylstrophanthidin könnte auf verschiedenen Verteilungsvolumina bei jungen und ausgewachsenen Hunden beruhen. Denn Glantz et al. (1976) fanden für Ouabain ein bei jungen Hunden ungefähr doppelt so großes Verteilungsvolumen als bei ausgewachsenen bezogen auf das Körpergewicht. Kelliher et al. (1976) untersuchten die arhythmogene Wirkung von Ouabain an jungen Kaninchen im Alter von bis zu 3 Wochen und ausgewachsenen Kaninchen. Die Arhythmiedosis von Ouabain bei jungen Kaninchen war 278 ± 23 µg/kg, bei ausgewachsenen 130 ± 14 µg/kg. Als mögliche Ursache für diese altersabhängige Empfindlichkeit fanden die Autoren, daß ausgewachsene Kaninchen eine 3-fach höhere Noradrenalinkonzentration im Myokard als junge Kaninchen aufwiesen.

Andererseits konnten Haag und Corbell (1940) beim Vergleich junger und ausgewachsener Katzen , denen sie Ouabain in die Beinvene injizierten, keinen altersabhängigen Unterschied der Toxizität dieses Glykosids nachweisen.Bei ausgewachsenen Katzen lag die Letaldosis zwischen 0,094 und 0,096 mg/kg und bei jungen Katzen zwischen 0,092 und 0,104 mg/kg. Guarnieri et al. (1979) untersuchten die Wirkung von Acetylstrophanthidin auf ausgewachsene und alte Beagle-Hunde in Pentobarbitalnarkose und stellten fest, daß es bei ausgewachsenen Beagle-Hunden (Alter: 2 - 3 Jahre) eine doppelt so große Zunahme der Kontraktilität bewirkte als bei alten (Alter : 12 - 14 Jahre). Der Serumspiegel von Acetylstrophanthidin, bei dem Arhythmie eintrat, war bei ausgewachsenen wachen Beagle-Hunden mit 65 ± 12 ng/ml nicht signifikant verschieden von dem bei alten wachen Tieren mit 70 ± 15 ng/ml.

Die dargestellten widersprüchlichen Untersuchungs - ergebnisse veranlaßten uns, weitere tierexperimen - telle Untersuchungen durchzuführen. Wir haben durch Infusionen an jungen und alten Meerschweinchen die Toxizität der herzwirksamen Glykoside Digoxin , Digi - toxin und g-Strophanthin verglichen. Weiter wurden Infusionen von g-Strophanthin in die Nährlösungen isolierter rechter und linker Vorhöfe sowie Papillar - muskeln junger und alter Meerschweinchen durchgeführt. Außerdem wurde die Wirksamkeit von Digoxin , Digitoxin und g-Strophanthin bei kumulativ ansteigender Konzen - tration an linken isolierten elektrisch gereizten Vorhöfen junger und alter Meerschweinchen verglichen. Der Vergleich erfolgte zwischen jungen männlichen Meerschweinchen mit einem Durchschnittsalter von 2 bis 3 Monaten und alten männlichen sowie weiblichen Meerschwein- chen mit einem Durchschnittsalter von 3 bis 4 Jahren.

Da die Elektrolytkonzentrationen von Natrium , Kalium und Calcium im Plasma die Verträglichkeit herzwirksamer Glykoside beeinflussen , wurden diese Konzentrationen bei den Meerschweinchen beider Altersstufen verglichen . Es ist nämlich bekannt, daß Hypernatriämie , Hyper - calciämie und Hypokaliämie die Toxizität herzwirksamer Glykoside erhöhen (Toda et al. (1966) ; Lown (1952) ; Loewi (1917/1918) ; Konschegg (1913) ; Caprio et al. (1967)) . Für den Menschen ist nach Untersuchungen von Liappis (1972) bekannt , daß Kinder signifikant höhere Kaliumkonzentrationen im Serum haben als Erwachsene . Nach ihren Untersuchungen beträgt die Kaliumkonzentration im Serum von Säuglingen bis zu einem Alter von einem Monat 4,90 $\pm$ 0,40 mval/l , bei Erwachsenen beträgt sie 4,10 $\pm$ 0,29 mval/l . Die Natriumkonzentration im Serum weist keine alters - gebundenen Unterschiede auf . Sie hat nach Liappis(1972) einen Wert von 140,0 $\pm$ 2,4 mval/l . Ebenso konnten

Liappis et al. (1972) keinen signifikanten Unterschied der Calciumkonzentration im Serum von Kindern und Erwachsenen nachweisen. Bei Erwachsenen beträgt sie 4,99 ± 0,21 mval/l .

Außerdem bestimmten wir die Aktivität der membrangebundenen Na^+-K^+-ATP-ase des Myokards junger und alter Meerschweinchen, da dieses Enzym der vermeintliche Rezeptor für Digitalisglykoside ist (Repke und Portius (1963)) . Miller et al. (1972) , die die Empfindlichkeit der myokardialen Na^+-K^+-ATP-ase gegenüber Ouabain und die spezifische Aktivität dieses Enzyms bei Hundefeten , neugeborenen und erwachsenen Hunden verglichen , konnten keine altersgebundenen Unterschiede in der Hemmbarkeit der Na^+-K^+-ATP-ase durch Ouabain nachweisen . Die spezifische Aktivität dieses Enzyms war bei neugeborenen Hunden mit 36,9 µmol/mg Protein x h signifikant größer als bei erwachsenen Hunden mit 18,7 µmol/mg Protein x h .

METHODIK

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir junge männliche Meerschweinchen mit einem Durchschnittsalter von 2 bis 3 Monaten sowie alte männliche und weibliche Meerschwein - chen mit einem Durchschnittsalter von 3 bis 4 Jahren.

1. Versuche am narkotisierten Meerschweinchen:
Die jungen Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 341 und 520 g und die alten Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 783 und 1224 g wurden mit einer 25 %-igen Urethanlösung (Dosierung: 0,5ml/100g Körpergewicht i.p.) narkotisiert. Daraufhin wurden sie tracheotomiert , die Trachea mit einer Metallröhre kanüliert und an eine Beatmungspumpe angeschlossen (Atemfrequenz: 72/min , Atemzugvolumen: 1,4 ml). Die rektal gemessene Körper - temperatur wurde mit einer Glühlampe auf ca. 38°C konstant gehalten. In die Vena jugularis externa wurde ein PVC - Katheter eingeführt, durch den die Glykoside g-Strophanthin Digoxin und Digitoxin mit Hilfe einer Infusionspumpe (Fa. Braun Melsungen) infundiert wurden.

Die Infusionsgeschwindigkeiten und Konzentrationen der verwendeten herzwirksamen Glykoside in der Infusions - lösung waren wie folgt:

		Konz. (µg/ml)	I.g. (ml/h)	I.g. (µg/min)
g-Strophanthin:	junge Tiere:	50	3	2,5
	alte Tiere:	200	0,9	3
Digoxin:	junge Tiere:	200	3	10
	alte Tiere:	200	4,5	15
Digitoxin:	junge Tiere:	250	3	12,5
	alte Tiere:	250	6	25

Konz. = Konzentration des Glykosids in der Infusionslösung
I.g. = Infusionsgeschwindigkeit

Die Digitoxininfusionslösung enthielt 25 % Äthanol , die Digoxininfusionslösung enthielt 12,5 % Äthanol , da diese Pharmaka in reinem Wasser nicht löslich sind. Die g-Strophanthinlösungen waren wässrige Lösungen . Nach Vorversuchen wurden die oben genannten Infusions - geschwindigkeiten und Konzentrationen der Glykosid - infusionslösungen so eingestellt, daß die Infusions - zeiten (Zeiten bis zum Erreichen der Letaldosis) bei alten und jungen Tieren etwa gleich waren.

Letaldosis und Arhythmiedosis wurden mit Hilfe des EKG-s ermittelt. Die Letalitätszeit wurde als die Zeit definiert, bei der mindestens 10 Sekunden lang keine Herzaktion im EKG mehr zu erkennen war . Unter Arhythmie - zeit verstehen wir die Infusionszeit , zu der folgende Formen der Arhythmie bei mindestens jeder 5. Herzaktion zu erkennen waren :
supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen , Schenkelblockbilder, AV-Block.

2. Versuche an isolierten Herzmuskelpräparaten:

Für isolierte Herzmuskelpräparate wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, die Herzen nach Entbluten entnommen und sofort in eine temperierte (31°C) , carbogendurch - perlte Krebs-Henseleit-Nährlösung gegeben. Es wurden junge Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 416 und 700 g verwendet, die alten Tiere hatten ein Gewicht zwischen 520 und 1194 g . Die verwendete Krebs-Henseleit - Nährlösung hatte folgende Zusammensetzung (mmol/l) : 118,5 NaCl , 4,74 KCl , 2,40 CaCl , 1,19 $MgSO_4$ x 7 H_2O , 1,19 KH_2PO_4 , 25,00 $NaHCO_3$ und 10,09 Glucose .
Wir haben sowohl an spontanschlagenden rechten Vorhöfen als auch an elektrisch gereizten linken Vorhöfen sowie an Papillarmuskeln, die aus dem rechten Ventrikel ent - nommen wurden, Versuche durchgeführt. Die Vorhöfe wurden auf einem Plastikbügel fixiert, in dem 2 Platin-Iridium-Elektroden so angeordnet waren, daß sie in direktem Kontakt zu den Vorhofpräparaten standen. Bei den Versuchen mit elektrisch gereizten Papillarmuskeln verwendeten wir Feldelektroden, die im Aufbau von den eben geschilderten Elektroden nur insofern abwichen, als sie 2 Platten als Elektroden aufwiesen, zwischen denen wir die Papillarmuskeln fixierten. Die Herzmuskelpräparate wurden in 50 ml Krebs-Henseleit-Nährlösung gehalten, die mit Carbogen durchperlt wurde (Temperatur = 31°C) . Linke Vorhöfe wurden mit dem 2,5-fachen der Reizschwellenspannung , mit einer Impulsfrequenz von 1 Hz und einer Pulsbreite von 1msec gereizt, die Papillarmuskeln wurden mit dem 1,1-fachen der Reizschwellenspannung, mit einer Impulsfrequenz von 1 Hz und einer Pulsbreite von 3 msec gereizt. Die Vorbelastung der Vorhöfe betrug 1p , die der Papillar - muskeln 0,5p. Die isometrischen Kontraktionskräfte wurden mit Statham-UC2 Elementen über einen Vorverstärker auf einen Direktschreiber (Fa. Hellige) übertragen und fortlaufend registriert.

Dem Inkubationsmedium linker Vorhöfe wurden Einzeldosen der Glykoside g-Strophanthin, Digitoxin und Digoxin kumulativ nach dem WL24 - System (Hackenberg und Bartling (1959)) zugesetzt.
Dabei wurden für die einzelnen Glykoside folgende Endkonzentrationen erzielt :

	g-Strophanthin	Digitoxin	Digoxin
1.Konz.	$3{,}16 \times 10^{-7}$	$1{,}78 \times 10^{-7}$	$4{,}64 \times 10^{-7}$
2.Konz.	$3{,}83 \times 10^{-7}$	$2{,}15 \times 10^{-7}$	$5{,}62 \times 10^{-7}$
3.Konz.	$4{,}64 \times 10^{-7}$	$2{,}61 \times 10^{-7}$	$6{,}81 \times 10^{-7}$
4.Konz.	$5{,}62 \times 10^{-7}$	$3{,}16 \times 10^{-7}$	$8{,}25 \times 10^{-7}$
5.Konz.	$6{,}81 \times 10^{-7}$	$3{,}83 \times 10^{-7}$	10^{-6}
6.Konz.	$8{,}25 \times 10^{-7}$	$4{,}64 \times 10^{-7}$	$1{,}21 \times 10^{-6}$
7.Konz.	10^{-6}	$5{,}62 \times 10^{-7}$	$1{,}47 \times 10^{-6}$
8.Konz.	-	$6{,}81 \times 10^{-7}$	$1{,}78 \times 10^{-6}$
9.Konz.	-	$8{,}25 \times 10^{-7}$	-
10.Konz.	-	10^{-6}	-

Konz. = Endkonzentration des jeweiligen Glykosids in der Krebs-Henseleit-Nährlösung, angegeben in mol/l

Da Digitoxin und Digoxin in Aqua dest. nicht löslich sind, wurden Stammlösungen in reinem Äthanol angesetzt und die Gebrauchslösungen täglich neu durch Verdünnung der Stammlösungen mit Aqua dest. angesetzt. Vor dem Beginn eines jeden Versuches und der Gabe jeder weiteren Dosis wurde so lange gewartet , bis das Herzmuskelpräparat keinen Anstieg der gemessenen isometrischen Kontraktionskraft mehr aufwies. Als Letaldosis bezeichneten wir bei diesen Versuchen an isolierten linken Vorhöfen die Glykosiddosis , bei der die Kontraktionskraft dieser Herzmuskelpräparate bis auf 50 % der maximalen unter Glykosidapplikation erzielten Kontraktionskraft abgenommen hatte. Die Dauer dieser Versuche ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Zusätzlich haben wir g-Strophanthininfusionen in das Inkubationsmedium rechter und linker Vorhöfe sowie von Papillarmuskeln durchgeführt.Bei rechten spontan - schlagenden und linken elektrisch gereizten Vorhöfen betrug die Konzentration von g-Strophanthin in der In - fusionslösung 10^{-4} mol/l , die Infusionsgeschwindigkeit 1,2 ml/h bzw. 2×10^{-9} mol/min.
Für Papillarmuskeln verwendeten wir eine g-Strophanthin - lösung mit einer Konzentration von 2×10^{-4} mol/l . Sie wurde mit einer Geschwindigkeit von 1,2 ml/h bzw. 4×10^{-9} mol/min g-Strophanthin infundiert.
Bei diesen Infusionsversuchen definierten wir bei isolierten Vorhöfen die Letaldosis als die Dosis , bei der die Kontraktionskraft dieser Muskeln auf 10 % ihres Ausgangs - wertes abgesunken war. Die Letaldosis bei Papillarmuskeln wurde als die Dosis angesehen , bei der die Kontraktions - kraft auf 50 % ihres Ausgangswertes abgesunken war .

3. Bestimmung des Natrium-, Kalium- und Calciumgehaltes im Blutplasma junger und alter Meerschweinchen

Es wurden junge Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 373 und 700 g sowie alte Tiere mit einem Gewicht zwischen 634 und 1037 g verwendet. Alle Meerschweinchen wurden mit Altromin 3012 (Firma Altromin in Lage) einheitlich ernährt. Die Blutproben wurden mittels ammoniumheparinatbeschichteter Plastikzentrifugenröhrchen (Monovetten der Firma Sarstett) durch Herzpunktion gewonnen. Sie wurden 10 Minuten bei 3000 g in einer Christzentrifuge zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und eingefroren. Vor der Konservierung durch Einfrieren wurde der Hämoglobingehalt des Plasmas mit modifizierter Drabkinscher Lösung (Zijlstra und Kampen (1960) . Die Natrium- und Kaliumkonzentration im Plasma bestimmten wir flammenphotometrisch. Für die Natriumbe - stimmung wurde das Plasma im Verhältnis 1 : 501 (10 µl Plasma + 5 ml Aqua bidest.), für die Kaliumbestimmung im Verhältnis 1 : 41 (50 µl Plasma + 2 ml Aqua bidest.) verdünnt.Das Plasmacalcium wurde durch Atomabsorption be - stimmt, das Plasma wurde hierzu im Verhältnis 1 : 21 (100 µl + 2 ml Aqua bidest.) verdünnt.

Da sämtliche durch Herzpunktion gewonnenen Blutproben hämolytisch waren, korrigierten wir die Kaliumkonzentration im Plasma durch die Bestimmung des freien Hämoglobins, das ein Maß für die aus den Erythrozyten ausgetretene Menge an Kalium ist. Wir stellten daher von 2 jungen und 3 alten Meerschweinchen Hämolysate her, deren Gehalt an Kalium mit dem an Hämoglobin korreliert wurde, so daß den Konzentrationen von Hämoglobin im Plasma die aus den Erythrozyten ausgetretene Kaliummenge zugeordnet werden konnte. Die Hämolyse hat nämlich auf die Kaliumkonzentration im Plasma einen entscheidenden Einfluß, da die Kaliumkon - zentration im Erythrozyten 21-mal höher als im Plasma ist.

Zur Korrektur der durch Hämolyse erhöhten Plasmawerte , die in Anlehnung an die Arbeiten von Caraway (1962) sowie Mather und Mackie (1960) erfolgte, wurde das beim Zentrifugieren bei 3000 g anfallende Erythrozytensedi - ment in physiologischer eiskalter NaCl - Lösung gewaschen. Dann wurden die gewaschenen Erythrozyten im Verhältnis 1 : 5 mit Aqua bidest. (1ml Erythrozyten + 4 ml Aqua bidest.) verdünnt und dadurch hämolysiert. Das Hämolysat wurde dann hochtourig bei 15000 g 30 Minuten lang zentrifugiert , um es von den Stromaresten der Erythrozyten zu befreien.

Vom so gewonnenen Hämolysat wurden folgende Verdünnungen hergestellt :

	An- satz 0	An- satz 1	An- satz 2	An- satz 3	An- satz 4	An- satz 5	An- satz 6	An- satz 7
Hämolysat (ml)	0	0,02	0,04	0,05	0,10	0,20	0,40	0,50
+ Aqua dest. (ml)	5,00	4,98	4,96	4,95	4,90	4,80	4,60	4,50

Das Endvolumen der Ansätze betrug 5 ml .
In jedem Ansatz bestimmten wir die Kaliumkonzentration und die Hämoglobinkonzentration , so daß wir nun den bei Hämolyse auftretenden Hämoglobinaustritt aus dem Erythro zyten mit dem gleichzeitigen Kaliumaustritt korrelieren konnten. Das Korrekturverfahren wurde für junge und alte Meerschweinchen getrennt durchgeführt.
Die Kaliumbestimmung in den Ansätzen erfolgte flammen - photometrisch. Die Hämoglobinkonzentration im Plasma und in den oben beschriebenen Ansätzen wurde mit Hilfe der Drabkinschen Lösung bestimmt. Plasma und Verdünnungen des Hämolysats wurden im Verhältnis 1 : 5 mit Drabkinscher

verdünnt (0,5 ml Plasma oder entsprechender Ansatz + 2ml Drabkinsche Lösung). Nach 5 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur und guter Durchmischung der Ver - dünnungen wurde in diesen Ansätzen die Extinktion des entstandenen Cyanhemiglobins bei 540 nm Wellenlänge in einem Spektralphotometer gemessen (Zijlstra und Kampen (1960)) .

Folgende Korrekturgeraden und Wertepaare ergaben sich hierbei für junge und alte Meerschweinchen :

1) Korrekturgerade , erstellt durch die Mittelwerte von 2 jungen Meerschweinchen :

Ansatz	K^+-Konzentration (µmol/l)	Hämoglobinkonzentration (g/100ml)
0	0	0
1	68,3	0,025
2	129,8	0,042
3	163,1	0,051
4	329,8	0,097
5	664,4	0,193
6	965,6	0,284
7	1635,6	0,470

y = K^+-Überschuß im Plasma , bedingt durch Hämolyse
x = Hämoglobinkonzentration im Plasma

Formel der Korrekturgeraden :

$y = a + bx$

$a = -12,6$ (µmol/l)

$b = 3491,7 \left(\frac{\mu mol/l}{g/100ml} \right)$

$r = 0,9999$

2) Korrekturgerade , erstellt durch die Mittelwerte von 3 alten Meerschweinchen :

Ansatz	K^+-Konzentration (µmol/l)	Hämoglobinkonzentration (g/100 ml)
0	0	0
1	71,9	0,022
2	143,3	0,040
3	174,7	0,050
4	345,3	0,094
5	703,4	0,194
6	1415,9	0,392
7	1723,1	0,482

y = K^+- Überschuß im Plasma , bedingt durch Hämolyse
x = Hämoglobinkonzentration im Plasma

Formel der Korrekturgeraden:

$y = a + bx$ $\quad a = -0,13$ (µmol/l)

$b = 3593,9$ $\left(\frac{\mu mol/l}{g/100\ ml}\right)$

$r = 0,9999$

Nach Anwendung des beschriebenen Korrekturverfahrens ergibt sich für junge Tiere eine Kaliumkonzentration im Plasma von 4,6 ± 0,1 mmol/l , ohne Korrektur beträgt sie 5,0 ± 0,1 mmol/l (n = 15). Alte Meerschweinchen hatten eine korrigierte Kaliumkonzentration von 4,3 ± 0,2 mmol/l , der entsprechende unkorrigierte Wert ist 4,9 ± 0,2 mmol/l (n = 7). Das Plasma junger Tiere wies eine mittlere Hämoglobinkonzentration auf von 0,136 ± 0,015 g/100ml , bei alten Tieren betrug sie 0,165 ± 0,015 g/100ml .

4. Methodik der Bestimmung der Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase:

Die Na^+-K^+-ATP-ase wurde gemäß der von Akera et al. (1969) beschriebenen Methode aus dem Myokard von Meerschweinchen isoliert. Wir verwendeten junge Meerschweinchen mit einem Körpergewicht zwischen 300 und 500 g , das Gewicht der alten Tiere lag zwischen 780 und 1200 g .
Die Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase und der Mg^{++}-ATP-ase wurde nach dem von Fritz und Hamrick (1966) geschilderten zusammengesetzten optischen Test über die Oxidation von NADH bei 340 nm Wellenlänge in einem Spektralphoto - meter gemessen. Die Meßansätze hatten ein Volumen von 2,45 ml , enthielten 48 bis 52 µg Enzymprotein und hatten folgende Zusammensetzung (mmol/l) : Imidazol 50 , $MgCl_2$ 5 , NaCl 100 , KCL 10 , Phosphoenolpyruvat 0,35 , ATP 2,5 und NADH 0,23 (pH = 7,4) . Die Reaktion wurde durch Zusatz der Substrate ATP und NADH nach einer Inkubation der ATP-ase von 5 Minuten bei 37°C gestartet. Die Aktivität der Mg^{++}-abhängigen ATP-ase wurde in Gegenwart von 1 mmol/l g-Strophanthin bestimmt. Alle Enzymaktivitäten wurden vierfach gemessen.
Der Proteingehalt der Meßansätze wurde nach der Methode von Lowry et al. (1953) mit dem Folin-Phenol-Reagenz bestimmt. Hierauf wurden die gemessenen Enzymaktivitäten bezogen. Sämtliche verwendeten Reagentien wurden von der Firma Boehringer bezogen .

STATISTIK

Die Unterschiede zwischen den jungen und alten Tieren wurden mit Hilfe des zweiseitigen Studentschen t-Testes für unpaarige Stichproben beurteilt. Da der t-Test nur zur Beurteilung von Stichproben mit nicht signifikant unterschiedlichen Varianzen möglich ist, wurde immer dann, wenn Stichproben signifikant unterschiedlicher Varianz zu vergleichen waren, der zweiseitige Wilcoxontest (U-Test nach Wilcoxon, Man, Whitney) für unpaarige Stichproben angewendet.

Bei der Darstellung der Meßergebnisse wurde der Mittelwert $\bar{x}$ und die Streuung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ angegeben.

ERGEBNISSE

1. Vergleich der Toxizität bei jungen und alten narkotisierten Meerschweinchen:

Bei Infusionen der Glykoside g-Strophanthin , Digoxin und Digitoxin an Meerschweinchen in situ zeigte sich , wie aus Tabelle 1 hervorgeht , daß sowohl die Letaldosis als auch die Arhythmiedosis bei alten Tieren signifikant geringer waren als bei jungen Tieren. Die Arhythmiedosis betrug für g-Strophanthin bei alten Meerschweinchen 69 ± 6 µg/kg , bei jungen Meerschweinchen 112 ± 10 µg/kg . 168 ± 10 µg/kg war die entsprechende Letaldosis bei alten Tieren , bei jungen betrug sie 220 ± 13 µg/kg. Mit Digoxin beobachteten wir bei alten Meerschweinchen Herzarhythmie bei einer Dosis von 310 ± 31 µg/kg , bei jungen Meerschweinchen bei einer Dosis von 628 ± 39 µg/kg. Die Letaldosis für Digoxin bei alten Tieren war 563 ± 83 µg/kg , bei jungen Tieren 943 ± 48 µg/kg. 482 ± 95 µg/kg Digitoxin bewirkte bei alten Meerschweinchen Herzarhythmie , bei jungen Meerschweinchen waren hierzu 1.462 ± 198 µg/kg nötig . Die Letaldosis für Digitoxin bei alten Tieren betrug 1.621 ± 67 µg/kg , bei jungen Tieren 1.976 ± 94 µg/kg (Tab. 1 und Abb. 1) .

Das Verhältnis von Arhythmiedosis (AD) zur Letaldosis(LD) ist beim Vergleich zwischen jungen und alten Meerschweinchen lediglich für Digitoxin signifikant unterschiedlich (s. Tab. 1) , was auf die sehr früh einsetzende Arhythmie bei alten Tieren zurückzuführen ist.

Die während der Infusion mit herzwirksamen Glykosiden auftretenden Arhythmieformen waren bei jungen und alten Tieren nicht unterschiedlich. Folgende im EKG registrierten Arhythmieformen konnten beobachtet werden : ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen , AV-Block (ersten bis dritten Grades) , sowohl Rechts - als auch Linksschenkelblockbilder .

Der prozentuale Unterschied der Arhythmiedosen zwischen jungen und alten Meerschweinchen war bei allen drei verwendeten Glykosiden größer als der entsprechende prozentuale Unterschied der Letaldosen. Dieses ist besonders deutlich bei den Versuchen mit Digitoxin : Die Letaldosis von Digitoxin bei alten Meerschweinchen ist um 18 % geringer als bei jungen , die entsprechende Arhythmiedosis bei alten Tieren aber um 67 % geringer als bei jungen. Die analogen Werte für Digoxin und g-Stro - phanthin sind Tabelle 1 zu entnehmen.
Bemerkenswert ist, daß die Herzfrequenz vor Beginn der Infusion mit Glykosiden bei narkotisierten jungen Meer - schweinchen mit 282 $\pm$ 5 (n = 21) Herzaktionen pro Minute signifikant ($p < 0{,}001$) höher war als bei alten Meerschweinchen mit 240 $\pm$ 9 (n = 19) Herzaktionen pro Minute.

		Gewicht (g)	LD (µg/kg)	LZ (min)	AD (µg/kg)	AZ (min)	AD/LD
g-Strophanthin	junge Tiere n=8	422 ± 16	220 ± 13	37 ± 3	112 ± 10	19 ± 2	0,51 ±0,02
	alte Tiere n=6	991 ± 10	168 ± 10	55 ± 3	69 ± 6	23 ± 2	0,42 ±0,04
			Δ %= -24		Δ %= -38		
	Statistik		p<0,02		p<0,01		nicht signif.
Digoxin	junge Tiere n=7	353 ± 4	943 ± 48	33 ± 2	628 ± 39	22 ± 1	0,64 ±0,05
	alte Tiere n=6	982 ± 64	563 ± 83	36 ± 3	310 ± 31	20 ± 2	0,57 ±0,05
			Δ %= -40		Δ %= -51		
	Statistik		p<0,005		p<0,001		nicht signif.
Digitoxin	junge Tiere n=6	370 ± 6	1976 ± 94	59 ± 3	1462 ±198	44 ± 6	0,75 ±0,10
	alte Tiere n=6	1082 ± 31	1621 ± 67	70 ± 3	482 ± 95	21 ± 4	0,30 ±0,07
			Δ %= -18		Δ %= -67		
	Statistik		p<0,02		p<0,005		p<0,005

Tabelle 1

Toxizität von g-Strophanthin, Digoxin und Digitoxin bei Infusionen an jungen und alten Meerschweinchen :

LD = Letaldosis
LZ = Infusionszeit bis zum Tod der Tiere
AD = Arhythmiedosis
AZ = Infusionszeit bis zum Auftreten von Arhythmie

Zusätzlich ist der prozentuale Unterschied (=Δ%) der Arhythmie - und Letaldosis zwischen jungen und alten Meerschweinchen angegeben. Dabei wurden die Dosen bei jungen Meerschweinchen gleich 100 % gesetzt.

Der Unterschied der Parameter LD , AD und AD/LD zwischen jungen und alten Tieren wurde auf Signifikanz geprüft .

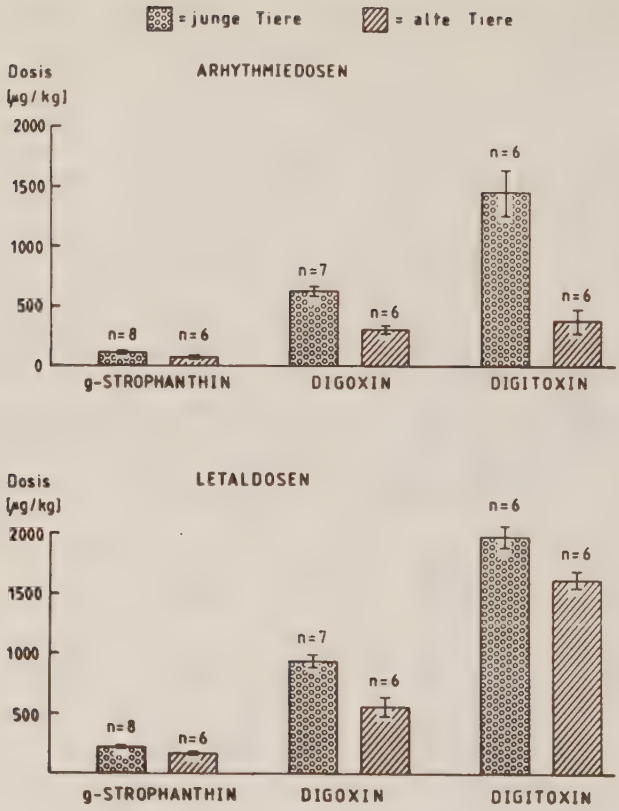


Abbildung 1 :

Gegenüberstellung der Arhythmie - und Letaldosen an jungen und alten Meerschweinchen , denen herzwirksame Glykoside infundiert wurden

(Prüfung auf Signifikanz der Unterschiede zwischen jungen und alten Meerschweinchen ist Tabelle 1 zu entnehmen .)

2. Versuche an isolierten Herzmuskelpräparaten

a) kumulativ schrittweise Erhöhung der extrazellulären Glykosidkonzentration in Versuchen an linken Vorhöfen

Wie Davies et al. (1975) bereits an Katzenpapillarmuskeln und Friedman (1972) an Herzmuskelpräparaten von Schafen zeigten, konnten auch wir feststellen, daß die Kontraktionskraft linker Vorhöfe alter Meerschweinchen vor Gabe der Cardenolide g-Strophanthin und Digitoxin signifikant ($p < 0{,}005$) größer war als bei jungen Meerschweinchen. In der Versuchsgruppe mit Digoxin ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Ebenso ergab sich, daß die maximale Steigerung der Kontraktionskraft nach Applikation von g-Strophanthin und Digitoxin bei linken Vorhöfen alter Meerschweinchen im Vergleich zu jungen Tieren signifikant größer war ($p < 0{,}005$). Mit Digoxin war die maximale erreichte Kontraktionskraft in beiden Altersgruppen nicht signifikant verschieden (Tab. 2 und Abb. 2) .
Der maximale prozentuale Anstieg der Kontraktionskraft linker Vorhöfe bei Einwirkung von g-Strophanthin, Digoxin und Digitoxin zeigte keine signifikanten altersgebundenen Unterschiede (Tab. 5).

Die Glykosidkonzentrationen, bei denen die linken Vorhöfe maximale Kontraktionskraft erreichten, waren für alle drei verwendeten Glykoside im Vergleich zwischen jungen und alten Meerschweinchen nicht signifikant verschieden. Die g-Strophanthinkonzentration, bei der die linken Vorhöfe junger Meerschweinchen maximale Kontraktionskraft erreichten, liegt bei $(4{,}51 \pm 0{,}14) \times 10^{-7}$ mol/l, bei alten Meerschweinchen beträgt sie $(4{,}53 \pm 0{,}27) \times 10^{-7}$ mol/l. Digitoxin bewirkte an linken Vorhöfen junger Meerschweinchen bei einer Konzentration von $(2{,}28 \pm 0{,}27) \times 10^{-7}$ mol/l eine maximale Steigerung der Kontraktionskraft , bei alten Meerschweinchen bei einer Konzentration von $(3{,}09 \pm 0{,}48) \times 10^{-7}$ mol/l .

Die entsprechenden Konzentrationen von Digoxin betrugen bei linken Vorhöfen junger Tiere (7,44 ± 0,53) x 10^{-7} mol/l , bei alten Tieren (7,57 ± 0,46) x 10^{-7} mol/l .

Die Letaldosis von g-Stophanthin betrug bei linken Vorhöfen junger Meerschweinchen (8,06 ± 0,48) x 10^{-7} mol/l , bei linken Vorhöfen alter Meerschweinchen (7,77 ± 0,30) x 10^{-7} mol/l . Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Die analogen Versuche mit Digitoxin ergaben eine Letal - dosis von (3,50 ± 0,28) x 10^{-7} mol/lbei jungen Tieren und eine Letaldosis von (5,89 ± 0,80) x 10^{-7} mol/l bei alten Tieren. Somit waren die linken Vorhöfe der alten Tiere signifikant unempfindlicher als die der jungen Tiere ($p < 0,005$) .
Gegenteiliges ergaben die entsprechenden Versuche mit Digoxin : Hier erwiesen sich die linken Vorhöfe alter Meerschweinchen als signifikant empfindlicher ($p < 0,02$) als die der jungen Meerschweinchen. Die linken Vorhöfe junger Tiere starben bei einer extrazellulären Digoxin - konzentration von (15,9 ± 0,9) x 10^{-7} mol/l, die der alten Tiere bei einer solchen von(12,6 ± 0,7) x 10^{-7} mol/l (Tab. 2 und Abb.2) .

				MAXIMUM			50% des MAXIMUMS	
		Gewicht (g)	Kontrolle (p)	Konz. (10^{-7}M)	t_1 (min)	Kraft (p)	Konz. (10^{-7}M)	t_2 (min)
g-Strophanthin	junge Tiere n=6	502 ± 14	2,09 ±0,26	4,51 ±0,14	102 ± 9	3,43 ±0,37	8,06 ±0,48	170 ± 24
	alte Tiere n=6	1014 ± 21	3,39 ±0,23	4,53 ±0,27	80 ± 9	5,52 ±0,39	7,77 ±0,30	211 ± 8
	Statistik		p< 0,005	n.s.	n.s.	p< 0,005	n.s.	n.s.
Digitoxin	junge Tiere n=7	500 ± 16	1,87 ±0,17	2,28 ±0,27	128 ± 25	3,53 ±0,26	3,50 ±0,28	179 ± 23
	alte Tiere n=8	907 ± 83	3,16 ±0,27	3,09 ±0,48	120 ± 18	5,18 ±0,40	5,89 ±0,80	184 ± 31
	Statistik		p< 0,005	n.s.	n.s.	p< 0,005	p< 0,05	n.s.
Digoxin	junge Tiere n=5	712 ± 42	2,83 ±0,31	7,44 ±0,53	138 ± 17	5,06 ±0,23	15,9 ±0,8	180 ± 40
	alte Tiere n=6	995 ± 22	3,14 ±0,28	7,57 ±0,46	152 ± 16	5,99 ±0,56	12,6 ±0,7	178 ± 20
	Statistik		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p< 0,02	n.s.

Tabelle 2

Wirkung von g-Strophanthin , Digoxin und Digitoxin am linken Vorhof bei kumulativ schrittweiser Erhöhung ihrer extrazellulären Konzentration :

Kontrolle = Kontraktionskraft des Vorhofs vor Versuchsbeginn

In der Spalte"Maximum" sind die maximale durch Glykosid - wirkung erzielte Kontraktionskraft (= Kraft) , die hierzu nötige extrazelluläre Konzentration (=Konz.) des Glykosids und die dazugehörige Dauer (t1) des Versuchs aufgeführt.

Die Spalte "50 % des Maximums" enthält die extrazelluläre Konzentration (=Konz.) bzw. Letaldosis des jeweiligen Glykosids zu dem Zeitpunkt, zu dem die Kontraktionskraft nach Überschreiten des Maximums auf 50 % abgesunken ist, und die dafür notwendige Dauer (t2) .

Die Unterschiede der genannten Parameter zwischen jungen und alten Meerschweinchen wurden auf Signifikanz geprüft (n.s. = nicht signifikant).

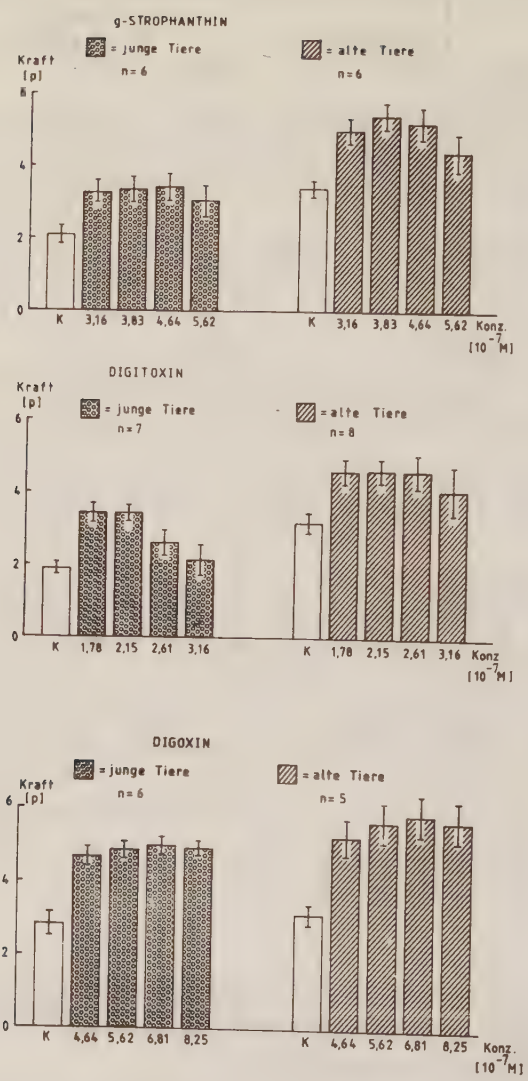


Abbildung 2:

Wirkung von g-Strophanthin , Digoxin und Digitoxin an linken Vorhöfen junger und alter Meerschweinchen :

Kraft = isometrische Kontraktionkraft des Vorhofs
Konz. = Endkonzentration des Glykosids im Inkubationsmedium
K = Kontraktionskraft des Vorhofs vor Gabe von Glykosiden

b) Erhöhung der extrazellulären Glykosidkonzentration durch kontinuierliche Infusion von g-Strophanthin an linken und rechten Vorhöfen sowie Papillarmuskeln

Die Kontraktionskraft linker und rechter Vorhöfe sowie die der Papillarmuskeln vor Applikation von g-Strophanthin wies im Vergleich zwischen jungen und alten Meerschweinchen keinen signifikanten Unterschied auf.
Die durch g-Strophanthin bewirkte maximale Steigerung der Kontraktionskraft war bei linken Vorhöfen ($p < 0{,}0265$) und bei rechten Vorhöfen ($p < 0{,}0014$) alter Meerschweinchen signifikant größer als bei den entsprechenden Herzmuskelpräparaten junger Meerschweinchen (Tab. 3) .
Der maximale prozentuale Anstieg der Kontraktionskraft linker Vorhöfe war bei alten Tieren signifikant ($p < 0{,}05$) größer als bei jungen. Rechte Vorhöfe zeigten keinen signifikanten altersgebundenen Unterschied bezüglich dieses Parameters. Demgegenüber wiesen die Papillarmuskeln junger Meerschweinchen einen signifikant ($p < 0{,}0025$) größeren maximalen prozentualen Anstieg der Kontraktionskraft als die der alten Tiere auf(Tab. 5) .

Linke Vorhöfe alter Meerschweinchen erwiesen sich bei kontinuierlicher Erhöhung der Konzentration von g-Strophanthin in der Krebs-Henseleit-Nährlösung als signifikant unempfindlicher gegenüber linken Vorhöfen junger Meerschweinchen, und zwar bezüglich der Dosis für die maximale Steigerung der Kontraktionskraft, des Auftretens von Extrasystolen und der Letaldosis (Tab. 3 und Abb. 3) .
Von 28 verwendeten linken Vorhöfen junger Meerschweinchen zeigten 26 Arhythmie in Form von Extrasystolen bei Behandlung mit g-Strophanthin, dagegen zeigten von 22 mit g-Strophanthin behandelten linken Vorhöfen alter Tiere nur 15 Extrasystolen.
An rechten Vorhöfen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen jungen und alten Tieren festgestellt werden (Tab. 3 und Abb. 4) .

Auffallend ist , daß die Frequenz der rechten , spontan - schlagenden Vorhöfe während des gesamten Versuches bis zum Auftreten von Arhythmien bei jungen Meerschweinchen signifikant größer war als bei denen alter Meerschweinchen ($p < 0{,}001$ bzw. $p < 0{,}002$) . Die rechten Vorhöfe junger Meerschweinchen hatten vor Versuchsbeginn eine Frequenz von 142 ± 4 Kontraktionen pro Minute , die rechten Vorhöfe alter Meerschweinchen eine solche von 111 ± 5 Kontraktionen pro Minute. G-Strophanthin verursachte weder bei rechten Vorhöfen junger Meerschweinchen noch bei denen alter Tiere eine signifikante Änderung der Kontraktionsfrequenz (Tab. 4) .

Isolierte Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel zeigten keinen altersbezogenen Unterschied hinsichtlich der Dosis von g-Strophanthin , die eine maximale Steigerung der Kontraktionskraft bewirkt , und der Arhythmiedosis. Die Letaldosis hingegen war bei Papillarmuskeln alter Meerschweinchen signifikant niedriger mit $(3{,}55 \pm 0{,}44) \times 10^{-6}$ mol/l g-Strophanthin gegenüber der bei jungen Meer - schweinchen mit $(4{,}69 \pm 0{,}23) \times 10^{-6}$ mol/l g-Stro - phanthin ($p < 0{,}025$) .

				Maximum der Kontraktionskraft			Extrasystolie		Letalität	
		Gewicht (g)	Kontrolle (p)	Zeit (min)	Konz. ($1o^{-6}$M)	Kraft (p)	Zeit (min)	Konz. ($1o^{-6}$M)	Zeit (min)	Konz. ($1o^{-6}$M)
linke Vorhöfe	junge Tiere	5o1	2,53	29,2	1,17	4,32	41,4	1,66	57,3	2,29
	n = 28	±1o	±o,o8	±o,7	±o,o3	±o,1o	±1,5 n=26	±o,o6 n=26	±1,3	±o,o5
	alte Tiere	913	2,7o	31,7	1,27	5,32	5o,o	2,oo	67,4	2,69
	n = 22	±4o	±o,19	±o,9	±o,o4	±o,32	±2,4 n=15	±o,1o n=15	±1,3	±o,o5
	Statistik		nicht signif.	p < o,o5	p < o,o5	p < o,o27	p < o,oo5	p < o,oo5	p < o,oo1	p < o,oo1
rechte Vorhöfe	junge Tiere	5o8	1,37	27,6	1,1o	2,26	28,9	1,16	61,2	2,45
	n = 18	±14	±o,o9	±1,1	±o,o4	±o,o8	±1,2	±o,o5	±2,2	±o,o9
	alte Tiere	852	1,76	27,5	1,1o	2,88	28,8	1,15	58,5	2,34
	n = 15	±5o	±o,15	±1,4	±o,o5	±o,15	±1,6	±o,o6	±2,8	±o,11
	Statistik		nicht signif.	nicht signif.	nicht signif.	p < o,oo14	nicht signif.	nicht signif.	nicht signif.	nicht signif.

Tabelle 3

Legende Seite 30

				Maximum der Kontraktionskraft			Extrasystolie		Letalität	
		Gewicht (g)	Kontrolle (p)	Zeit (min)	Konz. ($1o^{-6}$M)	Kraft (p)	Zeit (min)	Konz. ($1o^{-6}$M)	Zeit (min)	Konz. ($1o^{-6}$M)
Papillarmuskeln	junge Tiere	5oo	o,58	29,6	2,37	1,23	31,9	2,55	58,7	4,69
	n = 16	-7oo	±o,o5	±1,5	±o,12	±o,11	±2,1 n=15	±o,17 n=15	±2,9	±o,23
	alte Tiere	6oo	o,58	23,7	1,9o	o,87	28,4	2,27	44,3	3,55
	n = 6	-1.ooo	±o,o7	±3,1	±o,25	±o,13	±3,8	±o,31	±5,4	±o,44
	Statistik		nicht signif.	nicht signif.	nicht signif.	nicht signif.	nicht signif.	nicht signif.	$p < o,o25$	$p < o,o25$

Fortsetzung Tabelle 3

Wirkung von g-Strophanthin auf linke und rechte Vorhöfe sowie Papillarmuskeln

Es bedeuten: Zeit = Infusionszeit
Konz. = Endkonzentration von g-Strophanthin
Kraft = gemessene, isometrische Kontraktionskraft
Kontrolle= Kontraktionskraft vor Gabe von g-Strophanthin

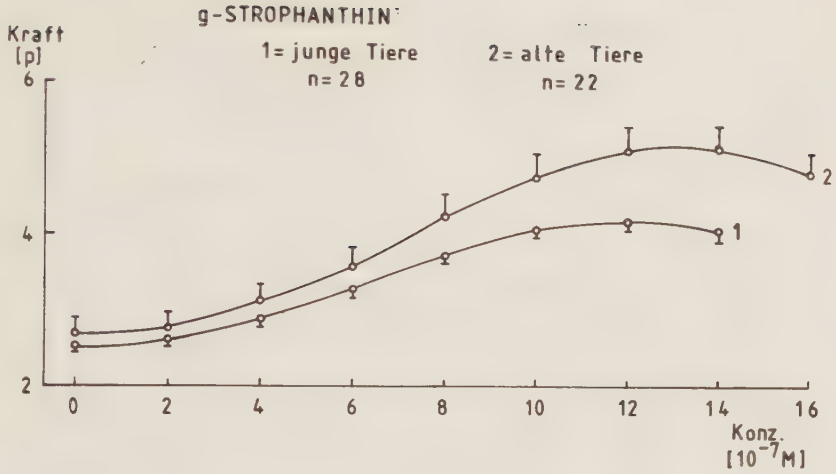


Abbildung 3:

Wirkung von g-Strophanthin auf linke Vorhöfe junger und alter Meerschweinchen

Die Konzentration von g-Strophanthin wurde in der Krebs-Henseleit-Nährlösung linker Vorhöfe kontinuierlich erhöht. Auf der Ordinate ist die isometrische Kontraktionskraft linker Vorhöfe aufgetragen, auf der Abszisse die Konzentration von g-Strophanthin in der Nährlösung.

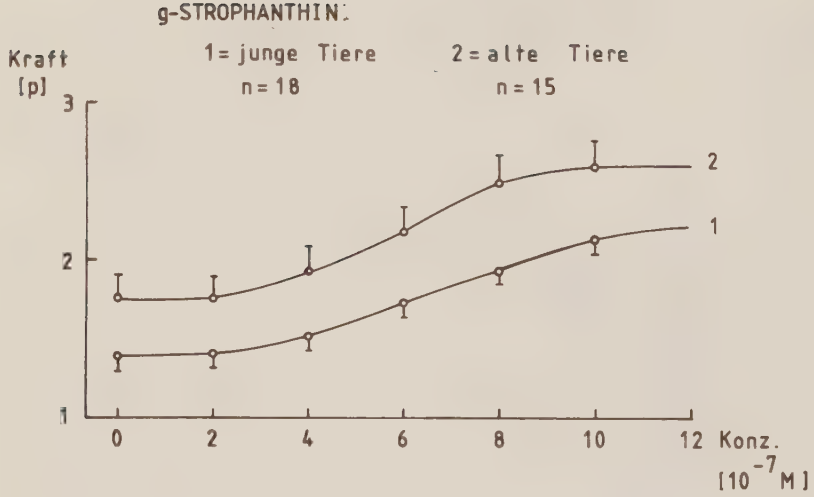


Abbildung 4:

Wirkung von g-Strophanthin auf rechte Vorhöfe junger und alter Meerschweinchen

Die Konzentration von g-Strophanthin wurde in der Krebs-Henseleit-Nährlösung rechter Vorhöfe kontinuierlich erhöht. Auf der Ordinate ist die isometrische Kontraktionskraft rechter, spontanschlagender Vorhöfe aufgetragen, auf der Abszisse die Konzentration von g-Strophanthin in der Nährlösung.

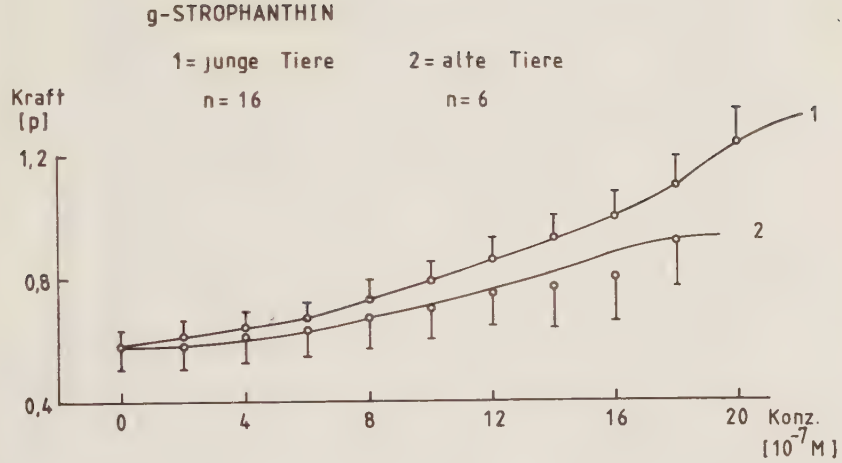


Abbildung 5:

Wirkung von g-Strophanthin auf Papillarmuskeln junger und alter Meerschweinchen

Die Konzentration von g-Strophanthin wurde in der Krebs-Henseleit-Nährlösung der Papillarmuskeln kontinuierlich erhöht. Auf der Ordinate ist die isometrische Kontraktionskraft der Papillarmuskeln aufgetragen, auf der Abszisse die Konzentration von g-Strophanthin in der Nährlösung.

	Konzentrationen von g-Strophanthin in der Badlösung rechter Vorhöfe					
	Kontrolle	2×10^{-7} M	4×10^{-7} M	6×10^{-7} M	8×10^{-7} M	10^{-6} M
junge Tiere n=18	142 ± 4	140 ± 4	140 ± 4	141 ± 4	142 ± 3 n=16	147 ± 4 n=16
alte Tiere n= 15	111 ± 5	111 ± 5	111 ± 5	112 ± 5	115 ± 5 n=14	124 ± 7 n=11
Statistik	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}002$

Frequenzen in $min.^{-1}$

Tabelle 4

Die Kontraktionsfrequenzen rechter spontanschlagender Vorhöfe junger und alter Meerschweinchen vor und nach g-Strophanthineinwirkung, dessen Konzentration in der Krebs-Henseleit-Nährlösung kontinuierlich erhöht wurde.
Kontrolle bedeutet die Kontraktionsfrequenz vor Gabe von g-Strophanthin.

		Versuche an linken Vorhöfen (kumulative Konzentrationserhöhung)			g-Strophanthininfusionen		
		g-Strophanthin	Digoxin	Digitoxin	linke Vorhöfe	rechte Vorhöfe	Papillar-muskeln
Δ%Werte der jungen Tiere	$\bar{x}$	65	87	93	75	71	117
	$S_{\bar{x}}$	±6	±21	±14	±8	±9	±13
	n	6	5	7	28	18	16
Δ%Werte der alten Tiere	$\bar{x}$	63	92	69	1o6	76	53
	$S_{\bar{x}}$	±8	±12	±16	±11	±13	±22
	n	6	6	8	22	15	6
Statistik		nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	$p < o,o5$	nicht signifikant	$p < o,o25$

Tabelle 5

Angegeben ist der prozentuale Anstieg (= Δ %-Werte) der Kontraktionskraft, gemessen von der Kontraktionskraft vor Gabe des Glykosides bis zur maximalen unter Glykosideinwirkung erzielten Kontraktionskraft.

3. Elektrolytkonzentrationen im Plasma :

Die Calciumkonzentration im Plasma alter Meerschweinchen war mit 3,46 ± 0,06 mmol/l signifikant höher als die junger Meerschweinchen mit 3,21 ± 0,04 mmol/l ($p < 0,005$) . Hinsichtlich der Kalium - und Natriumkonzentration im Plasma bestanden zwischen jungen und alten Meerschweinchen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 6) .

	junge Tiere		alte Tiere		Statistik
Ca^{++}-Konz. (mmol/l)	3,21 ±0,04	n=33	3,46 ±0,06	n=7	$p < 0,005$
K^{+}-Konz. (mmol/l)	4,6 ±0,1	n=15	4,3 ±0,2	n=7	nicht signifikant
Na^{+}-Konz. (mmol/l)	126,6 ±3,0	n=27	137,5 ±4,5	n=7	nicht signifikant

Tabelle 6

Calcium - , Kalium - und Natriumkonzentrationen im Plasma junger und alter Meerschweinchen

4. Die Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase im Myokard:

Die Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase des Myokards junger Meerschweinchen betrug 42,6 ± 2,5 µmol PO_4^{3-}/mg Protein x h und bei alten Meerschweinchen 39,6 ± 3,2 µmol PO_4^{3-}/mg Protein x h . Diese Werte ergaben sich aus den Differenzen zwischen der Aktivität der Gesamt-ATP-ase und derjenigen der Mg^{++}-ATP-ase . Die altersbezogenen Unterschiede der Enzymaktivitäten waren nicht signifikant (Tab. 7) .

	Gesamt-ATP-ase	Mg^{++}-ATP-ase	Na^+-K^+-ATP-ase
junge Tiere	126,9 ± 8,1	84,3 ± 5,7	42,6 ± 2,5
alte Tiere	133,5 ± 6,1	93,9 ± 4,4	39,6 ± 3,1
Statistik	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant

Tabelle 7

Die Aktivität der ATP-ase im Myokard junger und alter Meerschweinchen , angegeben in µmol PO_4^{3-}/mg Protein x h. Die aufgeführten Mittelwerte beziehen sich auf 4 Bestimmungen (n = 4) .

Wie Wollenberger et al. (1953) für Ouabain feststellten , fanden auch wir bei Infusionen von Ouabain, Digoxin und Digitoxin, daß alte Meerschweinchen (Alter: 3 bis 4 Jahre) signifikant empfindlicher gegen diese herzwirksamen Glykoside als junge Meerschweinchen (Alter : 2 bis 3 Monate) waren (Tab.1 und Abb.1).
Dementsprechend waren Papillarmuskeln alter Meerschwein - chen signifikant empfindlicher gegen Ouabain als die junger (Tab. 3 und Abb 5). An isolierten Vorhöfen konnten wir hingegen keinen Einfluß des Alters auf die Toxizität herzwirksamer Glykoside, gemessen an der Konzentration bei letaler Abnahme der Kontraktionskraft, nachweisen mit Ausnahme der Versuchsgruppe, bei der die Digoxinkonzentration im Inkubationsmedium schrittweise kumulativ erhöht wurde (Tab. 2 und Tab.3) .

Eine mögliche Erklärung für die größere Empfindlichkeit alter Tiere gegen herzwirksame Glykoside wäre eine Verän - derung der Elektrolytkonzentrationen im Plasma mit dem Alter, da Hypercalciämie , Hypokaliämie und Hypernatriämie die Toxizität herzwirksamer Glykoside erhöhen (Termer (1972) ; Reiter (1963) ; Lown (1952) ; Loewi (1917/1918) ; Caprio et al. (1967)). Es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Natrium - und Kalium - konzentration des Plasmas junger und alter Meerschweinchen nachweisen (Tab. 6). Die Calciumkonzentration im Plasma alter Tiere war mit 3,46 $\pm$ 0,06 mmol/l signifikant ($p < 0{,}005$) höher als die junger Tiere mit 3,21 $\pm$ 0,04 mmol/l. Es ist aber fraglich, ob diese geringfügige Differenz zwischen der Calciumkonzentration im Plasma junger und alter Meerschweinchen die höhere Toxizität der Digitalisglykoside im Alter bedingt.
Weiterhin fanden wir keinen signifikanten Unterschied in der Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase im Myokard zwischen jungen und alten Meerschweinchen. Dieses Enzym, das nach

Repke und Portius (1963) als Rezeptorenzym für herzwirk - same Glykoside angesehen wird , weist somit keine Verän - derungen mit dem Alter bei Meerschweinchen auf . Offen bleibt , ob die Na^+-K^+-ATP-ase des Herzens bei Meerschwein - chen im Alter stärker durch Glykoside gehemmt wird , also ob eine Empfindlichkeitserhöhung des Rezeptors für herz - wirksame Glykoside bei alten Meerschweinchen vorhanden ist. Bei Hunden konnten Miller et al. (1972) keine altersgebun - dene Veränderung der Hemmbarkeit der Na^+-K^+-ATP-ase des Myokards durch Ouabain zeigen. Das gleiche stellten Guarnieri et al. (1979) bei Verwendung von Acetylstrophan - thidin fest. Gerstenblith et al. (1979) fanden ebenfalls beim Vergleich der Hemmbarkeit dieses Enzyms durch Ouabain bei jungen , erwachsenen Ratten (Alter: 6 Monate) und alten Ratten (Alter : 25 Monate) keine Unterschiede.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber herzwirksamen Glykosiden mit dem Alter liegt im Calciumstoffwechsel des Herzens. Sheridan (1978) wies an Papillarmuskeln neugeborener und erwachsener Katzen nach , daß die oberflächlich , also am Sarkolemm und den Transversaltubuli , gebundene Calcium - menge bei erwachsenen Katzen signifikant größer war und daß Ouabain lediglich bei den Papillarmuskeln erwachsener Katzen eine Erhöhung der oberflächlich gebundenen Calcium - menge bewirkte.

Anzuführen ist in diesem Zusammenhang das mit dem Alter abnehmende Verteilungsvolumen V_D bezogen auf das Körper - gewicht . Glantz et al. (1975) haben festgestellt , daß junge Hunde ein etwa zweimal so großes Verteilungsvolumen für Ouabain als ausgewachsene hatten, wenn man das Ver - teilungsvolumen dieser Tiere auf ihr Körpergewicht be - zieht. In Analogie zu dieser Beobachtung vermuten Schneider et al. (1978) , daß die erhöhte Toxizität der Digitalis - glykoside beim alten Menschen auf die Abnahme der Muskel - masse im Alter zurückzuführen ist , die eine Verringerung des Verteilungsvolumens verursacht. In dieser Studie

wurden Patienten zwischen dem 29 - sten und 90 -sten Lebensjahr betrachtet. Ein im Alter vermindertes Ver - teilungsvolumen kann somit bei gleicher Dosierung von Digitalis gegenüber jungen Menschen eine höhere Plasma - konzentration bedingen. Ewy et al. (1969) konnten dem - entsprechend zeigen , alte Menschen mit einem Durch - schnittsalter von 77 Jahren bei einmaliger Gabe von 0,5 mg ^{3}H-Digoxin doppelt so hohe Blutkonzentrationen dieses Glykosids aufwiesen als junge Menschen mit einem Durchschnittsalter von 27 Jahren. Außerdem fanden diese Autoren , daß alte Menschen eine signifikant geringere Digoxinclearance mit 53 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche als junge Menschen mit 83 ml/min / 1,73 m^2 Körperoberfläche aufwiesen.

Andere Faktoren , die zur Toxizitätserhöhung herzwirksamer Glykoside im Alter beitragen sind in der Einleitung erwähnt worden.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Versuche am narkotisierten Meerschweinchen

Bei alten Meerschweinchen im Alter von 3 bis 4 Jahren waren die Letal - und Arhythmiedosis bei i.v. Infusion der Glykoside g-Strophanthin , Digoxin und Digitoxin signifikant niedriger als bei jungen Meerschweinchen im Alter von 2 bis 3 Monaten.

2. Versuche an isolierten Herzmuskelpräparaten

An isolierten Herzmuskelpräparaten wurden die Glykosid - konzentrationen bestimmt, die eine maximale Steigerung der Kontraktionskraft, Arhythmie und eine letale Abnahme der Kontraktionskraft verursachten.

a) kumulativ schrittweise ansteigende extrazelluläre Konzentration der Glykoside g-Strophanthin, Digoxin und Digitoxin

Glykosidkonzentration, welche eine maximale Steigerung der Kontraktionskraft linker Vorhöfe bewirkte, war bei jungen und alten Meerschweinchen nicht signifikant ver - schieden.
Die Konzentrationen von g-Strophanthin bei letaler Abnahme der Kontraktionskraft linker Vorhöfe wiesen keine sig - nifikanten altersgebundenen Unterschiede auf. Demgegenüber waren die Vorhöfe alter Meerschweinchen gegen Digitoxin unempfindlicher und gegen Digoxin empfindlicher als die - jenigen junger.

b) kontinuierliche Erhöhung der extrazellulären Konzentra - tion von g-Strophanthin durch Infusion

Linke Vorhöfe alter Meerschweinchen waren signifikant weniger empfindlich gegen die verwendeten Glykoside als die junger Meerschweinchen bezüglich den Konzentrationen, die die Kontraktionskraft maximal steigerten oder toxisch wirkten.

Rechte Vorhöfe wiesen keine altersbezogenen Unterschiede der oben genannten drei Kriterien auf.
An Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel alter Meerschweinchen war die Toxizität des g-Strophanthins höher gemessen an der letalen Abnahme der Kontraktionskraft als bei jungen Meerschweinchen. Konzentrationen, die eine maximale Steigerung der Kontraktionskraft oder Arhythmien bewirkten, waren nicht signifikant verschieden.

3. Elektrolytkonzentrationen im Plasma

Von den gemessenen Elektrolytkonzentrationen im Plasma war nur die des Calciums bei alten Meerschweinchen mit 3,46 $\pm$ 0,06 mmol/l signifikant ($p < 0{,}005$) größer als bei jungen mit 3,21 $\pm$ 0,04 mmol/l. Die Kalium - und Natriumkonzentration im Plasma ergaben keine alterskorrelierten Unterschiede.

4. Die Aktivität der Na^+-K^+-ATP-ase des Myokards war im Vergleich zwischen jungen und alten Meerschweinchen nicht signifikant verschieden. Dieses Enzym hatte bei jungen und alten Meerschweinchen eine Aktivität von 42,6 $\pm$ 2,5 bzw. 39,6 $\pm$ 3,1 µmol PO_4^{3-}/ mg Protein x h.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Akera , T ; Larsen , F. S. and Brody , T. M. :
The effect of ouabain on sodium - and potassium - activated adenosine triphosphatase from the hearts of several mammalian species
J. Pharmacol. Exp. Ther 170 , 17 - 26 (1969)

Andersson , K.-E. ; Bertler , A. and Wettrell , G.:
Post-mortem distribution and tissue concentrations of digoxin in infants and adults
Acta Paediatr. Scand. 64 , 497 - 504 (1975)

Berman , W. Jr. ; Ravenscroft , P. J. ; Sheiner , L. B. ; Heymann , M. A. ; Melmon , K. L. and Rudolph , A. M. :
Differential effects of digoxin at comparable concentrations in tissues of fetal and adult sheep
Circ. Res. 41 , 635 - 642 (1977)

Berman , W. Jr. and Musselman , J. :
The relationship of age to the metabolism and proteinbinding of digoxin in sheep
J. Pharmacol. Exp. Ther. 208 (2) , 263 - 266 (1979)

Boerth , R. C. :
Decreased sensitivity of newborn myocardium to the positive inotropic effects of ouabain
Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology , von Morselli , P.L.; Garattini , S.; Sereni , F.
Raven Press , New York (1975)

Boor , P. J. ; Reynolds , E. S. and Moslen , M. T. :
Neurotoxicity of digitoxin in adult and newborn rats : drug distribution
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 224 , 4 - 12 (1976)

Caprio , A. and Farah , A. :
The effect of the ionic milieu on the response of rabbit cardiac muscle to ouabain
J. Pharmacol. Exp. Ther. 155 , 403 - 414 (1967)

Caraway , W. T. :
Chemical and diagnostic specifity of laboratory tests
Am. J. Clin. Pathol. 37 , 445 - 464 (1962)

Davies , D. F. and Shock , N. W. :
Age changes in glomerular filtration rate , effective renal plasma flow , and tubular excretory capacity in adult males
J. Clin. Invest. 29 , 496 - 507 (1950)

Davies , P. ; Dewar , J. ; Tynan , M. and Ward , R. :
Postnatal developmental changes in the length-tension relationship of cat papillary muscles
J. Physiol. (London) 253 , 95 - 102 (1975)

Doherty , J. E. and Perkins , W. H. :
Studies following intramuscular tritiated digoxin in human subjects
Am. J. Cardiol. 15 , 170 - 174 (1965)

Dungan , W. ; Doherty , J. E. ; Harvey , C. ; Char , F. and Dalrymple , G. V. :
Tritiated digoxin XVIII
Studies in infants and children
Circulation 46 , 983 - 988 (1972)

Ehrnebo , M. ; Agurell , S. ; Jalling , B. and Boreus , L. O. :
Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses , neonates and adults
Eur. J. Clin. Pharmacol. 3 , 189 - 193 (1973)

Ewy , G. A. ; Kapadia , G. G. ; Yao , L. ; Lullin , M. and Marcus , F. I. :
Digoxin metabolism in the elderly
Circulation 39 , 449 - 453 (1968)

Friedman , W. F. :
The intrinsic properties of the developing heart
Prog. Cardiovasc. Dis. 15 , 87 - 111 (1972)

Fritz , P. J. and Hamrick , M. E. :
Enzymatic analysis of adenosine triphosphatase
Enzymol. Acta Biocat. 30 , 57 - 62 (1966)

Ganzhorn , A. und Kurz , H. :
Unterschiede zwischen der Proteinbindung Neugeborener und Erwachsener und ihre Bedeutung für die pharmako - logische Wirkung
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 260 , 117 - 118 (1968)

Gerstenblith , G. ; Spurgeon , H. A. ; Froehlich , J. P. ; Weisfeldt , M. L. and Lakatta , E. G. :
Diminished inotropic responsiveness to ouabain in aged rat myocardium
Circ. Res. 44 , 517 - 523 (1979)

Glantz , S. A. ; Kernoff , R. and Goldman , R. H. :
Age related changes in ouabain pharmacology
Circ. Res. 39 , 407 - 414 (1975)

Glynn , I. M. :
The action of cardiac glycosides on the ion movements
Pharmacol. Rev. 16 , 381 - 407 (1964)

Greeff , K. :
Zur Pharmakologie der herzwirksamen Glykoside
Klinische Physiologie 1 , 340 - 370 (1963)

Greeff , K. :
Neue Pharmakologische Erkenntnisse über den Wirkungs - mechanismus der Digitalisglykoside
Therapiewoche 18 , 14 , 581 (1968)

Guarnieri , T. ; Spurgeon , H. ; Froehlich , J. P.; Weisfeldt , M. L. and Lakatta , E. G. :
Diminished inotropic response but unaltered toxicity to acetylstrophanthidin in the senescent beagle
Circulation 60 , 1548 - 1554 (1979)

Haag , H. B. and Corbell , R. L. :
The effect of age of cats on susceptibility to digitalis
J. Pharmacol. Exp. Ther. 69 , 45 - 49 (1940)

Hackenberg und Bartling :
Messen und Rechnen im pharmakologischen Laboratorium mit einem speziellen Zahlensystem
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 235 , 437 - 463 (1959)

Halloran , K. H. ; Schimpff , S. C. ; Nicolas , J.G. and Talner , N. S. :
Digitalis tolerance in young puppies
Pediatrics 46 , 730 - 736 (1970)

Harnack , von G.-A. ; Bourgeois , M. ; Keck , E. W. ; Lo , S.-T. und Urte Stützner :
Experimentelle Ermittlung der altersadäquaten Digoxindosierung im Kindesalter
Klin. Wochenschr. 42 , 1247 - 1248 (1964)

Hernandez , H. ; Burton , R. M. ; Pagtakhan , R. D. and Goldring , D. :
Pharmacodynamics of ^{3}H-digoxin in infants
Pediatrics 44 , 418 - 428 (1969)

Iisalo , E. ; Dahl , M. and Sundqvist , H. :
Serum digoxin in adults and children
Int. J. Clin. Pharmacol. 173 , 219 - 222 (1960)

Kelliher , G. J. and Roberts , J. :
Effect of age on the cardiotoxic action of digitalis
J. Pharmacol. Exp. Ther. 197 , 10 - 18 (1976)

Konschegg , A. :
Über die Beziehung zwischen Herzmittel und physio - logischer Kationenwirkung
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 71 , 251 - 260 (1913)

Lewis , W. H. and Alving , A. S. :
Changes with age in the renal function in adult men
Am. J. Physiol. 123 , 500 - 515 (1938)

Liappis , N. :
Die Natrium - , Kalium - und Chloridkonzentration im Serum von Säuglingen , Kindern und Erwachsenen
Monatsschr. Kinderheilkd. 120 , 138 - 142 (1972)

Liappis , N. ; Brohdehl , J. ; Dotchew , D. und Jäkel , A . :
Die Calciumkonzentration im Serum , Urin und Stuhl von Säuglingen und Kindern
Ärztl. Lab. 18 , 80 - 87 (1972)

Loewi , O :
Über den Zusammenhang zwischen Digitalis und Calcium - wirkung
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 82 , 131 - 158 (1917)
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 83 , 366 - 380 (1918)

Lown , B. ; Weller , J. M. ; Wyatt , N. ; Hoigme , R. and Medrill , J. P. :
Effects of alteration of body potassium on digitalis toxicity
J. Clin. Invest. 31 , 648 (1952)

Lowry , O. H. ; Rosebrough , N. J. ; Farr , A. L. and Randall , R. J. :
Protein measurement with the Folin - Phenol - Reagent
J. Biol. Chem. 193 , 265 - 275 (1953)

Mather , A. and Mackie , N. R. :
Effects of hemolysis on the serum electrolyte values
Clin. Chem. 6 , 223 - 227 (1960)

Miller , W. W. and Gilliland , K. :
Developmental differences in canine myocardial adenosine triphosphatase activity
Supplement II to Circulation 46 , 140 (1972)

Nadas , A. S. ; Rudolph , A. M. and Reinhold , J.D.L. :
The use of digitalis in infants and children
N. Engl. J. Med. 248 , 98 - 105 (1953)

Repke , K. und Portius , H. J. :
Über die Identität der Ionenpumpen-ATP-ase in der Zellmembran des Herzmuskels mit dem Digitalisrezeptor - enzym
Experientia 19 , 452 - 458 (1963)

Reiter , M. :
Die Beziehung von Calcium und Natrium zur inotropen Glykosidwirkung
Arch. Exp. Pathol.Pharmacol. 245 , 487 - 499 (1963)

Schneider , J. und Ruiz-Torres , A. :
Zur Frage der vieldiskutierten Digitalisempfindlichkeit des alten Menschen :
Die Digoxinserumkonzentrationen bei alten Menschen
Aktuel. Gerontol. 8 , 159 - 165 (1978)

Scott , W. J. ; Beliles , R. P. and Silverman , H. I. :
The comparative acute toxicity of two cardiac glycosides in adult and newborn rats
Toxicol. Appl. Pharmacol. 20 , 599 - 601 (1971)

Sheridan , D. J. :
Effects of ouabain on contraction and superficially bound calcium in neonatal and adult cardiac muscle
J. Mol. Cell. Cardiol. 10 , 1123 - 1129 (1978)

Storz , H. und Krause , R. A. :
Zur quantitativen Bestimmung der toxischen Glykosidgrenze
Zeitschrift für Kreislaufforschung 50 , 945 - 951(1961)

Termer , W. R. :
Der Einfluß des Calciums auf die Toxizität des Digitoxins und k-Strophanthin am Meerschweinchen in situ und am isolierten Meerschweinchenvorhof
Dissertation aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Düsseldorf

Toda , N. and West , T. C. :
Modification by sodium and calcium of the cardio - toxicity induced by ouabain
J. Pharmacol. Exp. Ther. 154 , 239 - 249 (1966)

Wettrell , G. ; Andersson , K.-E. ; Bertler , A. and Lundström , N. R. :
Concentration of digoxin in plasma and urine in neonates , infants , and children with heart disease
Acta Paediatr. Scand. 63 , 705 - 710 (1974)

Wollenberger , A. ; Jehl , J. and Karsh , M. L. :
Influence of age on the sensitivity of the guinea pig and its myocardium to ouabain
J. Pharmacol. Exp. Ther. 108 , 52 - 60 (1953)

Zijlstra , W. G. und Kampen , van E. J. :
Standardization of hemoglobinometry
Clin. Chim. Acta 5 , 719 - 726 (1960)

Herrn Professor, Dr. med. K. Greeff danke ich für die freundliche Überlassung dieses Themas und für Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Frau J. Brühne und Frl. Gelhaar danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der Arbeit .

LEBENSLAUF

Ich , Rainer Hans Otto L i e s e , wohnhaft in 4100 Duisburg 14 , Turmstr.4 , wurde am 5. März 1957 in Krefeld-Uerdingen als Sohn des Bundesbahnassistenten Werner Liese und dessen Ehefrau Anna Liese , geb. Leist , geboren.

Vom April 1963 bis zum Dezember 1966 besuchte ich die Evangelische Volksschule in Rheinhausen-Friemersheim ; vom Dezember 1966 bis Juni 1975 war ich Schüler des Math.-Naturw. Gymnasium in 4100 Duisburg 14 , Flutweg , welches ich mit dem Abschluß der Allgemeinen Hochschul - reife verließ.

Zum Wintersemester 1975/76 wurde mir ein Studienplatz im Fach Medizin an der Universität Düsseldorf zugeteilt. Im August 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung , im August 1978 den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im August 1980 den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung vor dem Landesprüfungsamt für Medizin und Pharmazie in Düsseldorf.

Zur Zeit studiere ich Medizin im 11. Semester.